

第70回日本産科婦人科学会
学術講演会
専攻医教育プログラム3
2018/05/10

妊娠高血圧腎症の 診断と管理

成瀬 勝彦

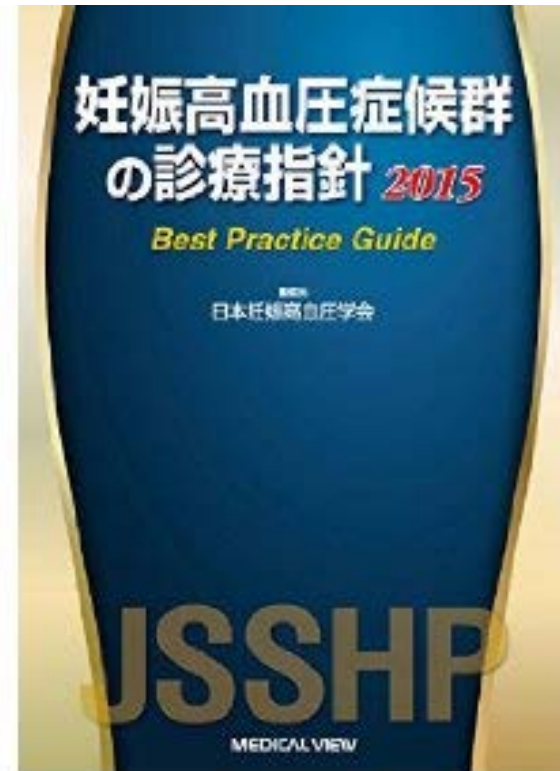
公益財団法人 聖バルナバ病院
院長・助産師学院長



(1) 定義と分類



日本産科婦人科学会
2017年最新刊⇒2020へ



日本妊娠高血圧学会
2015年→改訂へ

(1) 定義と分類

定義・分類に変更があります

2004年の旧分類がこちら (これはこれで使いやすくてよかったです)

妊娠高血圧症候群 ~~Pregnancy Induced Hypertension (PIH)~~

妊娠高血圧 Gestational Hypertension (GH)

妊娠高血圧腎症 Preeclampsia (PE)

加重型妊娠高血圧腎症 Superimposed Preeclampsia (SI-PE)

子癇 Eclampsia

高血圧合併妊娠 定義に含まない/これまで特定の英訳なし



世界的にも高血圧を持つ女性の妊娠は増加
また加齢後の高血圧とも関連指摘
妊娠高血圧・高血圧合併を一元的に管理する必要

(1) 定義と分類

Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)

定義・分類に変更があります

2017年日本妊娠高血圧学会決定～2018年日産婦承認予定

妊娠高血圧症候群 Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)

- ・ 妊娠高血圧 Gestational Hypertension (GH)
- ・ 妊娠高血圧腎症 Preeclampsia (PE)
 - ✓ 加重型妊娠高血圧腎症 Superimposed Preeclampsia (S-PE)
- ・ 高血圧合併妊娠 Chronic Hypertension

関連疾患

- 1) 子癇 (eclampsia)
- 2) HDPに関連する中枢神経障害
- 3) HELLP症候群

(1) 定義と分類

Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)

定義・分類に変更があります

2017年日本妊娠高血圧学会決定～2018年日産婦承認予定

妊娠高血圧症候群 Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)

- ・妊娠高血圧 Gestational Hypertension (GH)
- ・妊娠高血圧腎症 Preeclampsia (PE)

妊娠高血圧腎症：Preeclampsia (PE)

1. 妊娠20週以降に初めて高血圧を発症し、かつ蛋白尿(300mg/日以上、またはP/C比0.3以上)を伴うもので分娩12週までに正常に復する場合。
2. 妊娠20週以降に初めて発症した高血圧に**蛋白尿を認めなくても**以下のいずれかを認める場合で、分娩12週までに正常に復する場合。基礎疾患の無い**肝機能障害** (肝酵素上昇 :ALTもしくはALT>40IU/L、治療に反応せず他の診断がつかない重度の持続する右季肋部もしくは心窩部痛)、**進行性の腎障害** (Cr>1.0mg/dL、他の腎疾患は否定)、**脳卒中**、**神経学的障害** (間代性痙攣・子癇・視野障害・頭痛など)、**血液凝固障害** (血小板減少:<15万/ μ L, DIC, 溶血)、**胎児胎盤機能不全**

(1) 定義と分類

定義・分類に変更があります

2017年日本妊娠高血圧学会決定～2018年日産婦承認予定

①重症について

次のいずれかに該当するものを重症と規定する。なお、軽症という用語はハイリスクでないと誤解されるため、原則用いない。

1. 妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症・高血圧合併妊娠において、次のいずれかに該当する場合

収縮期血圧 160 mmHg以上の場合

拡張期血圧 110 mmHg以上の場合

2. 妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症において、母体の臓器障害・胎盤機能不全を認める場合 (**=つまり、実質的に妊娠高血圧腎症は全て重症**)

・蛋白尿の多寡による重症分類は行わない。

②発症時期による病型分類

妊娠34週未満に発症するものは、早発型 (early onset type : EO)

妊娠34週以降に発症するものは、遅発型 (late onset type : LO)

*わが国では妊娠32週で区別すべきとの意見があり、今後検討

(1) 定義と分類

要するに新基準はどういうことかという

- ✓ 妊娠中に血圧が140/90mmHgを超える患者は全て
(妊娠前からあったものも含めて)
妊娠高血圧症候群 Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)
- ✓ 重症はあっても「軽症」のHDPはない。
- ✓ 尿蛋白がなくても、**他臓器の障害**または**血小板15万以下への減少**や**FGR**があれば**Preeclampsia (PE)**
日本語はいまのところ「妊娠高血圧腎症」
(これはコトバだけの問題なので今後良いものを探していきましょう)
尿蛋白は臓器障害ともいえ、**PEは実質的に全て重症。**
すべて入院管理推奨 (日本のガイドライン)
- ✓ 34週以降の発症は遅発、それ以前は早発

(1) 定義と分類

疫学

HDPは全妊娠の1~3%に発症

(日本での患者数1万~3万人/年)

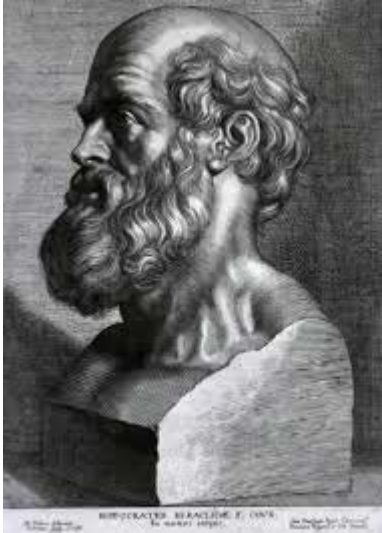
妊婦健診の普及で直接の死亡は戦後激減するも
合併症での重症例はまだ多い
/初産婦の高齢化で増加が危惧される

HDPのうち高血圧合併妊娠は妊娠の高齢化で増加傾向

加重型PE：軽症HTの25%、重症HTの50%で進展

腎疾患・糖尿病合併妊娠でもHDPは高率に発症

HDPは代表的な産科救急疾患です



ヒポクラテス
(B.C.400年頃)

妊娠
中毒症

加齢後の
「本態性」
高血圧症

「産後の
肥立ちが
悪い」

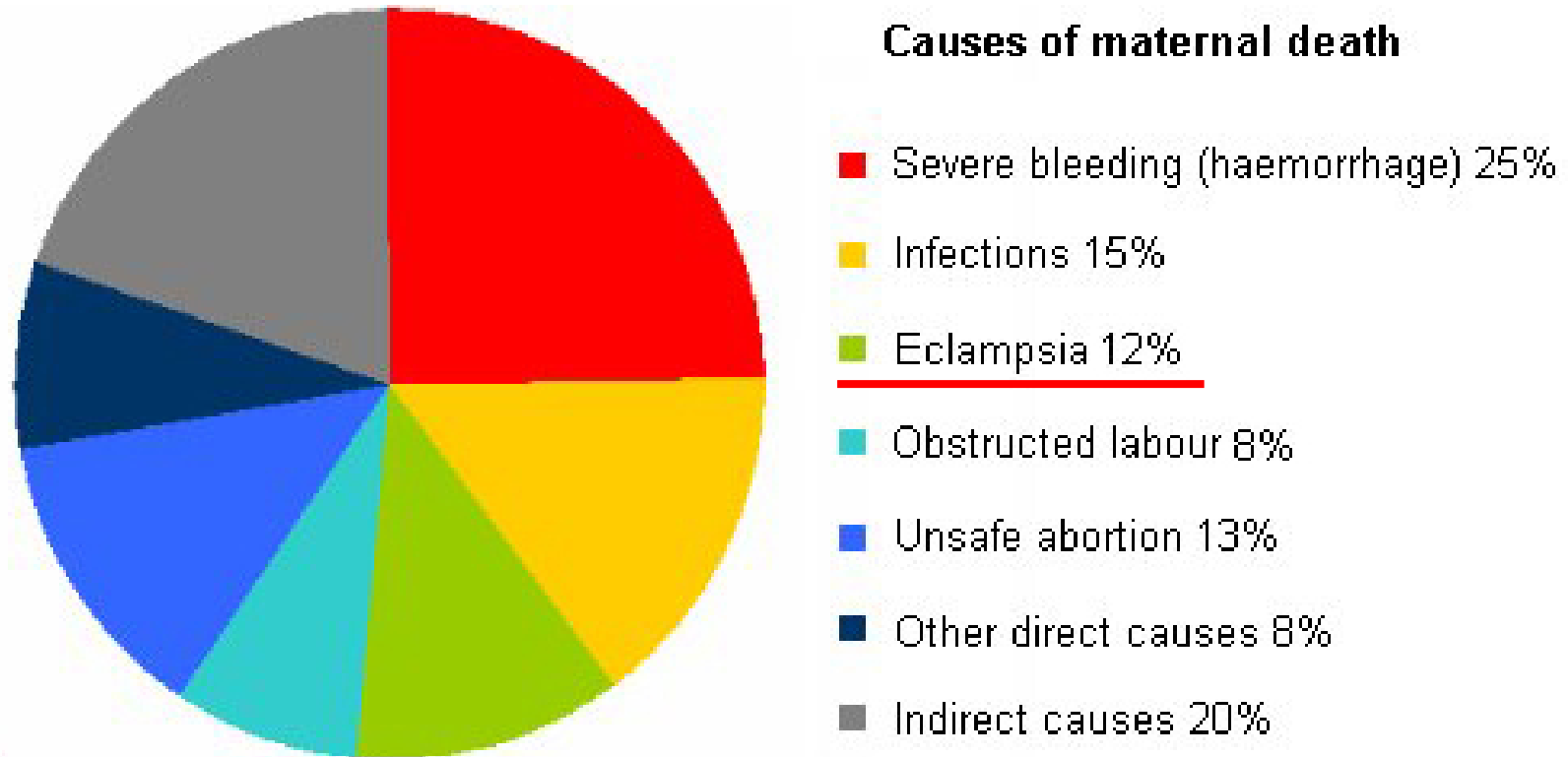


Causes of maternal death

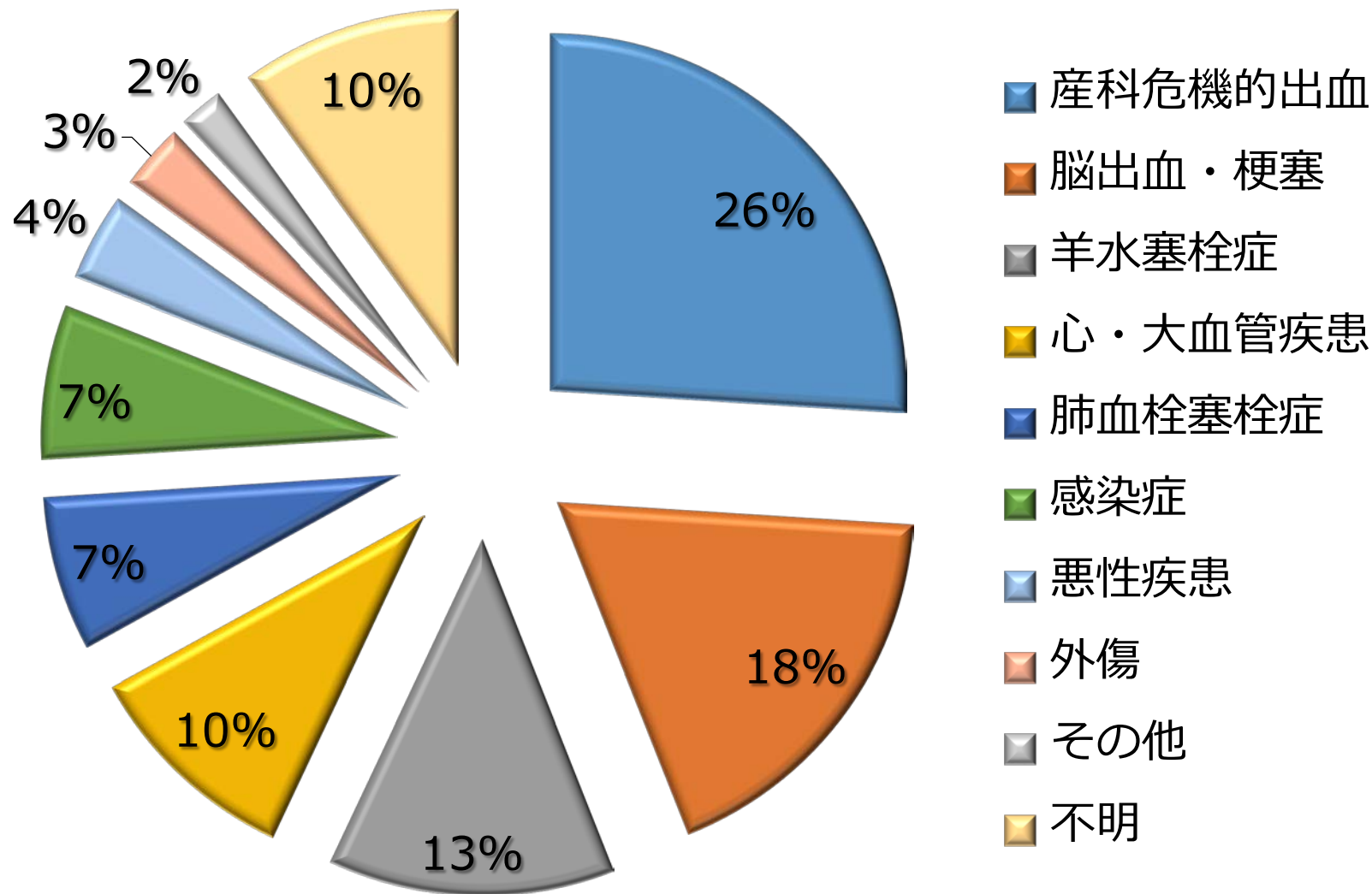
- Severe bleeding (haemorrhage) 25%
- Infections 15%
- Eclampsia 12%
- Obstructed labour 8%
- Unsafe abortion 13%
- Other direct causes 8%
- Indirect causes 20%

Source: The World Health Report 2005. Make every mother and child count. Geneva, World Health Organization, 2005.

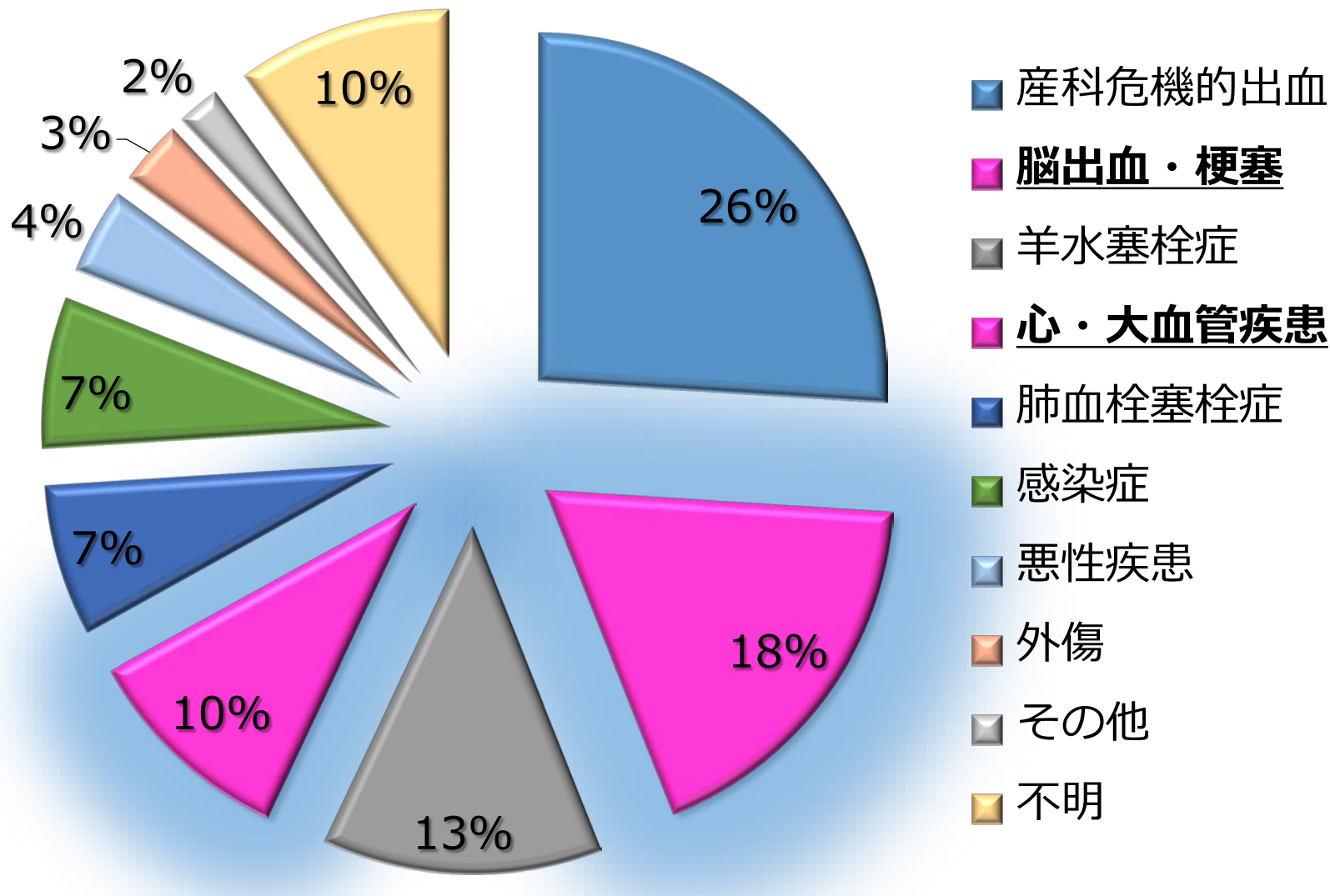
HDPは代表的な産科救急疾患です



*Source: The World Health Report 2005. Make every mother and child count.
Geneva, World Health Organization, 2005.*



日本産婦人科医会調査
平成22～25年発生母体死亡(146事例)



日本産婦人科医会調査
平成22～25年発生母体死亡(146事例)

HDPは代表的な産科救急疾患です

臨床症状(母体側)	臨床症状(胎児側)	注意すべき合併症
<ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧 ・ タンパク尿、腎障害 ・ 全身性浮腫 ・ 頭痛、眼華閃発 ・ 胸水、腹水 ・ 視野狭窄、皮質盲 ・ 心窩部不快感 ・ 腱反射亢進 ・ 子宮収縮増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胎児形態異常* ・ 流産* ・ 胎児発育不全 ・ 羊水過少 ・ 胎児機能不全 <p>* : 高血圧合併妊娠に特有のもの 無印 : 妊娠高血圧症候群でも懸念されるもの)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 子癇発作 ・ 脳出血 ・ 脳梗塞 ・ 慢性腎不全への移行 ・ HELLP症候群 ・ 急性妊娠脂肪肝 ・ 常位胎盤早期剥離 ・ 子宮内胎児死亡 ・ 加齢後の高血圧・腎臓病増加

高血圧が妊娠に与えるリスク

妊娠高血圧腎症が 多くの産科救急疾患を カバーする定義になったのは 決して偶然ではありません

妊娠高血圧腎症：Preeclampsia (PE)

1. 妊娠20週以降に初めて高血圧を発症し、かつ蛋白尿(300mg/日以上、またはP/C比0.3以上)を伴うもので分娩12週までに正常に復する場合。
2. 妊娠20週以降に初めて発症した高血圧に**蛋白尿を認めなくても**以下のいずれかを認める場合で、分娩12週までに正常に復する場合。基礎疾患の無い**肝機能障害**（肝酵素上昇：ALTもしくははALT>40IU/L、治療に反応せず他の診断がつかない重度の持続する右季肋部もしくはは心窩部痛）、**進行性の腎障害**（Cr>1.0mg/dL、他の腎疾患は否定）、**脳卒中**、**神経学的障害**（間代性痙攣・子癇・視野障害・頭痛など）、**血液凝固障害**（血小板減少:<15万/ μ L, DIC, 溶血）、**胎児胎盤機能不全**

原因の大元を同じくする
疾患が多いことが分かったからです

妊娠高血圧腎症の母児間不均衡は 妊娠初期の胎盤形成不全に始まっている。

(2-step Theory)

妊娠経過中に
分解される
子宮らせん動脈

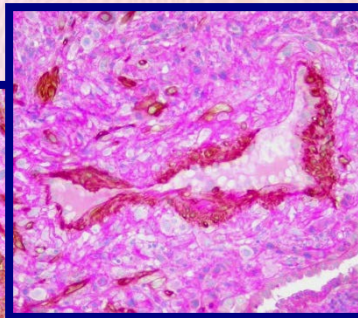
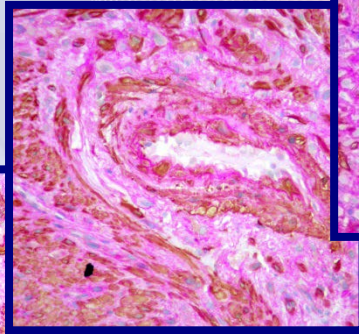
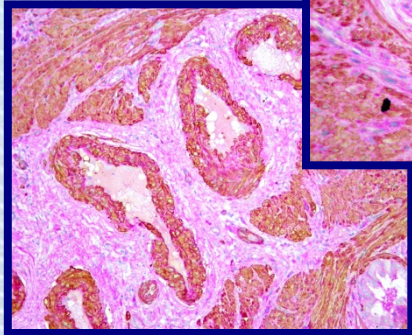


photo under courtesy of
Dr. J. Bulmer

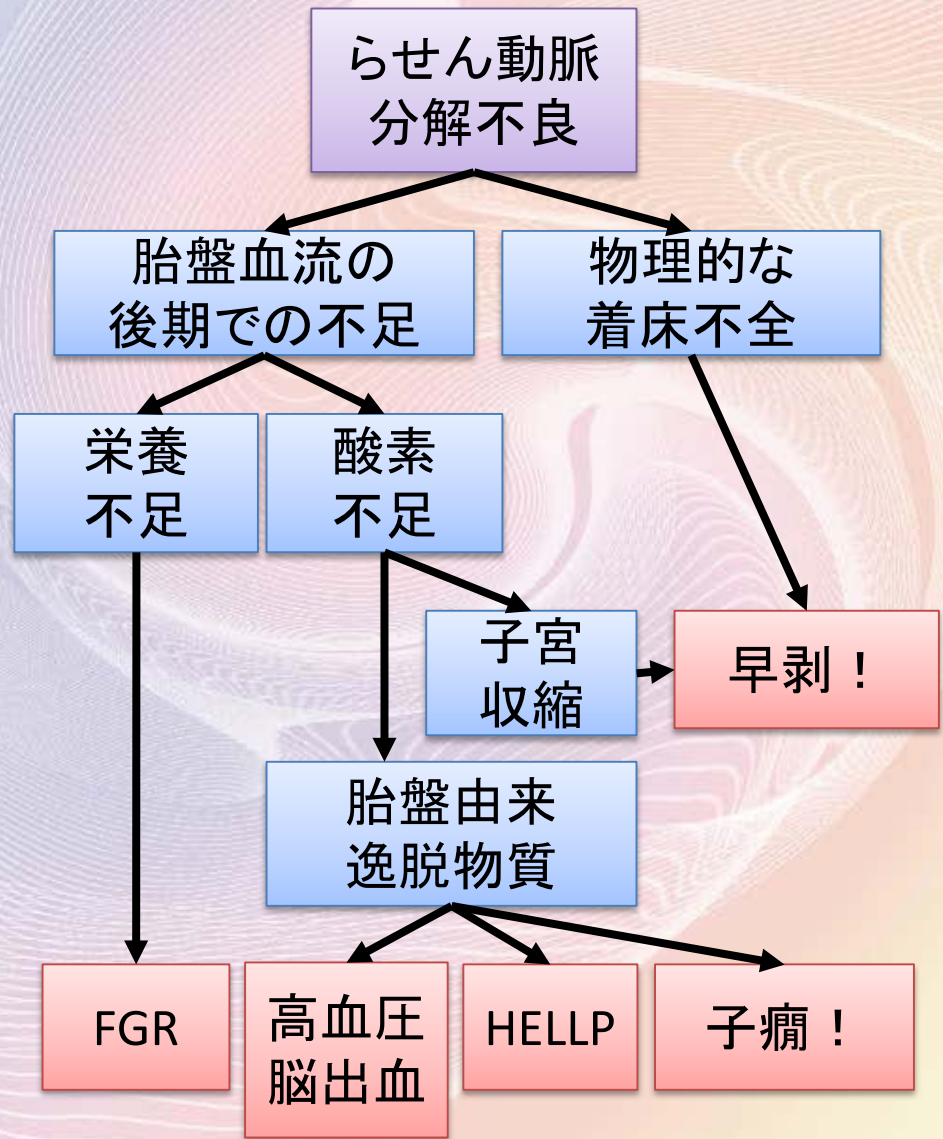
**子宮らせん動脈
分解の不良
(妊娠12~15週)**

絨毛細胞の浸潤
(妊娠10週まで)

妊娠中期以降

- ・胎児発育不全
 - ・高血圧／タンパク尿
- ＞急性炎症の惹起
(Danger Signal)
- ＞自然炎症
(脂肪組織の関与と
アディポ
サイトカイン)

そして産科救急疾患の有無も左右する



HDPは長期のヘルスケアにも影響します

妊娠中の高血圧が間接的に与える影響

<母>	加齢後に	高血圧発症	: 70% (通常約4~8倍)
		虚血性心疾患	: 2~7倍
		脳血管障害	: 3~5倍
		腎疾患	: 4.5~17倍

**高齢女性の
「本態性」
高血圧症の
主要原因**

<児> いわゆる未熟児の諸問題の他…DOHaD仮説とも密接に関連

○小さく産まれた児が大きく育とうとする際のプログラミング異常

→児が中年以降になってからのメタボリックシンドローム発症

○在胎中に受ける母体の高血圧・酸化ストレスの影響

→エピジェネティクス（遺伝子の後天的書き換え）による「疾患の遺伝」

HDPは長期のヘルスケアにも影響します

要するに今後何が大切かという点

女性の生涯ヘルスケアの観点から
妊娠中の高血圧が無視できないこともあり

循環器内科・腎臓内科・老年内科との密接な連携が
必要になってきます

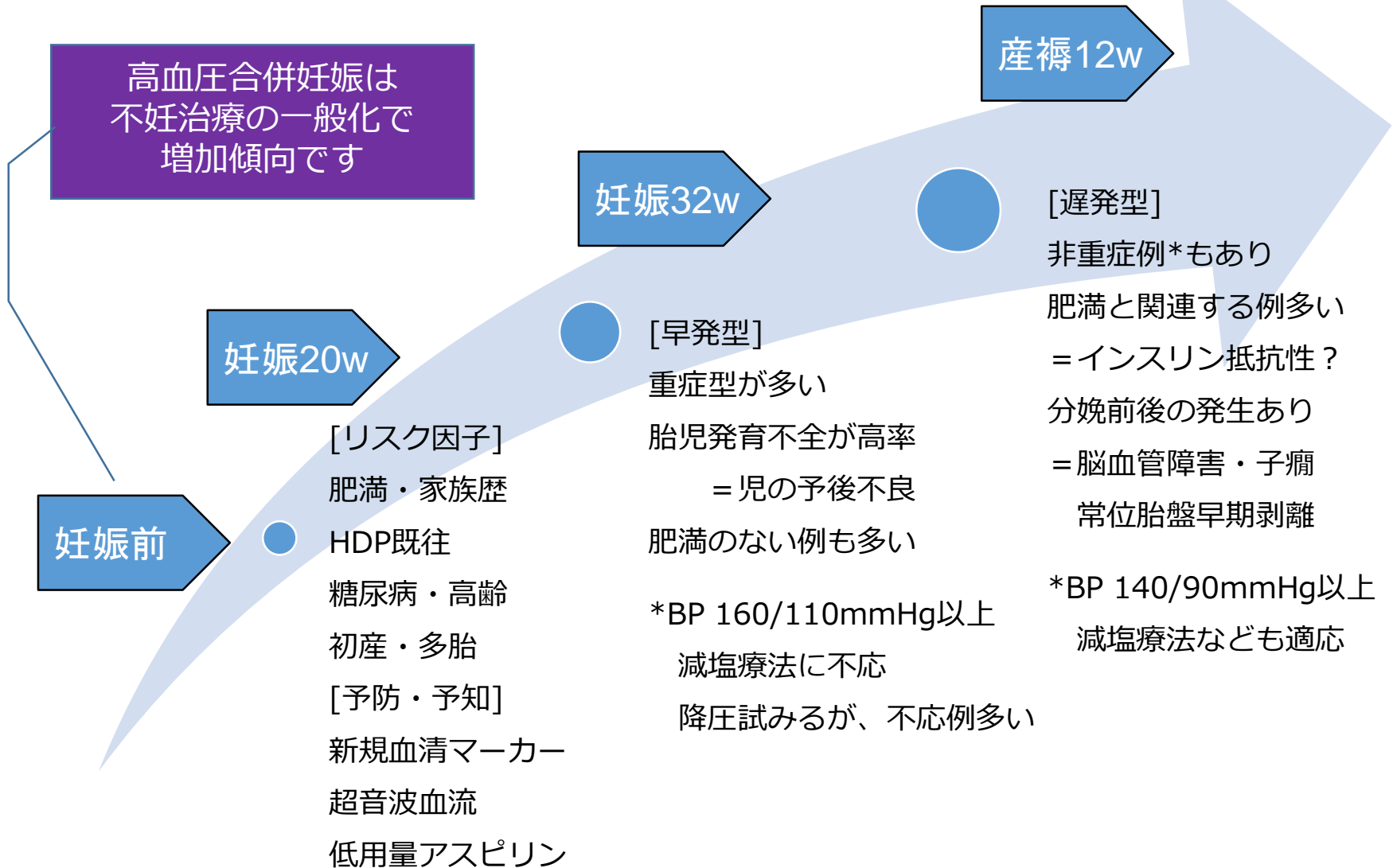
日本妊娠高血圧学会では
日本高血圧学会とも積極的に連携して
学会での合同セッションなどを
推し進めています

日本高血圧学会
松山 2015



(2) 治療の戦略

～Outline～



(2) 治療の戦略

**重症・加重型に対して
根本的な特效薬・治療法はありません！**

**全ての降圧薬も対症療法に過ぎず
奏功しない場合、児の状態が不良であれば**

**最終的には妊娠の終結(帝王切開、
誘発分娩)しか方法がありません！**

(2) 治療の戦略

治療の目的は？

~~根本的な治癒~~

~~妊娠期間の延長~~

~~子癇の予防~~

搬送の時間稼ぎ

脳血管障害の予防

母児の長期予後の改善？

経母体ステロイドの48時間

(2) 治療の戦略

治療戦略

高血圧合併
非・重症

安静
食事指導
(減塩療法)
妊娠前からの
内服薬検討

重症／腎症
加重型

安静(入院で
管理)
降圧薬
(内服→静注)

最重症
治療不応

妊娠の終結

高血圧性
緊急症

妊娠の終結
降圧薬(静注)

(2) 治療の戦略

降圧療法

高血圧合併
非・重症

臓器障害なし
⇒経過観察

臓器障害あり
⇒治療開始
【140/90未満】

重症／腎症
加重型

降圧薬開始
(内服→静注)
【140/90を
下回らない】

最重症
治療不応

妊娠の終結

高血圧性
緊急症

妊娠の終結
降圧薬(静注)

(2) 治療の戦略

いつ治療するか？

【ガイドライン2017準拠】

疾患	重症か	対応	薬物療法
妊娠高血圧	いいえ	外来管理可	不要(?)
	はい	入院・分娩	内服・静注
妊娠高血圧腎症	血圧に 関係なく	入院推奨	状態による
		悪化なら分娩	内服・静注
高血圧合併妊娠	不変	外来管理可	内服
	加重型	入院	内服・静注
高血圧緊急症		直ちに対応	静注
分娩時高血圧		重症なら対応	静注

(2) 治療の戦略

妊娠時にDI上使える降圧薬

分類	代表的薬剤	注意事項
ヒドララジン	アプレゾリン ^R	内服・点滴使用可
メチルドパ	アルドメット ^R	
カルシウム拮抗薬	ニカルジピン注 (ペルジピン ^R)	
	ニフェジピン内服 (アダラート ^R)	妊娠20週未満禁忌
α / β -ブロッカー	ラベタロール内服 (トランデート ^R)	
ニトログリセリン	ミリスロール ^R 注	子宮弛緩作用あり
硫酸マグネシウム	マグネゾール ^R 注 マグセント ^R 注	子癇の治療・予防に用いる(降圧作用はない)

(2) 治療の戦略

ヒドララジン (アプレゾリン^R)

- 血管拡張薬
- 歴史が長く、もともと妊婦に使用されてきた降圧薬
- 内服・点滴静注の双方が使用可
- 効果はやや不確実
(効果発現が遅め、効き過ぎて過度の降圧の危険など)
- 投与量
内服: 30~200mg/日
静注: 0.5~10mg/時
- 急激な降圧は胎児機能不全・常位胎盤早期剥離の発症を招くため、入院での胎児モニタリング併用がよい
(これは降圧薬全体に共通の注意点)

(2) 治療の戦略

メチルドパ (アルドメット[®])

- 脳幹部 α_2 受容体に作用する中枢性交感神経抑制剤
- 胎児への影響が少ない／心拍出量に影響しない
→ 妊婦に理想的な薬剤
- 高血圧合併妊娠の初回・長期的な投与により
- 効果発現は遅い(最低6時間)
→ 緊急症には向かない
- 投与量
内服: 250~750mg/日
(最大2g/日)



(2) 治療の戦略

ニフェジピン (アダラート^R)

- カルシウム拮抗薬
- 安全性は以前より言われていたが、妊娠20週以降の妊婦禁忌が解除となった
- 妊娠20週未満禁忌(ただし明らかな異常発生例はなく、説明と同意の上で初期より使用する選択もあり)
- 投与量 内服: 10~20mg/回、2~4回/日
(以前行われていたカプセル内容液舌下は禁忌)
- 今後、一次施設でも1st choiceとなる可能性あるが
効果が速い→胎児機能不全に注意
効果時間やや短い→日内変動による脳血管障害に注意

(2) 治療の戦略

(参考)他のカルシウム拮抗薬は？

- 安全性はいずれも同じ
(むしろアダラート^Rの方がNegative Dataあり)
- 作用時間の短さによる日内変動と、その結果の高血圧性緊急症(とくに子癇と脳血管障害)が怖い
- でも、効き過ぎも胎児機能不全を起こす



とくに長時間型のアムロジピン、ノルバスク^Rなどで妊娠前から良好なコントロールを得ている場合、あえてこれらを変えてアダラート^Rに変える意義はない！

ただしACE阻害薬、ARBとの合剤には注意

(2) 治療の戦略

ニカルジピン (ペルジピン^R)

- カルシウム拮抗薬。静注薬が妊婦に使用可
- 動物実験では副作用の指摘あり。
ヒトでは報告なし(血管選択性高い・胎盤通過性低い)
- 子宮収縮抑制作用あり
→分娩時・産褥期の使用に注意
- 投与量 静注:0.5~6.0 μ g/kg/分
(血圧をモニターしながら投与量を調節)
- 原液の側管静注可能→輸液量に影響しない
**高血圧性緊急症に対して
今後の1st choice**



(2) 治療の戦略

ニカルジピン (ペルジピン[®])

- カルシウム拮抗薬。静注
 - 動物実験では副作用の拮抗
ヒトでは報告なし(血管選
 - 子宮収縮抑制作用あり
→分娩時・産褥期の使用
 - 投与量 静注:0.5~6.0μg/kg
(血圧をモニターしながら)
 - 原液の側管静注可能→輸液量に影響しない
- 高血圧性緊急症に対して
今後の1st choice**



**救急カートに
ぜひセットを!**



ニカルジピン降圧スケール(原案)

- 血圧160/110mmHg以上で開始（両方、もしくは160越えで開始）
- 降圧目標は159～140/109～90mmHg
- ニカルジピン原液をシリンジポンプで投与（メイン輸液の側管から）

- ✓ 開始量：0.5ml/h（約0.17 μ 、なおDI上開始量は0.5 μ ）
 - ◆ 開始後30分間は頻回に血圧測定
 - ◆ 投与後30分で増減につき評価
 - ◆ 降圧目標が維持できれば60分おきに変更
 - ◆ CTGを続行（分娩前の場合）
- ✓ 160/110mmHg以上のとき 0.5ml/h増量
- ✓ 140/90 mmHg以下のとき 0.5ml/h減量
- ✓ 120/80 mmHg以下のとき 中止。
⇒中止後は30分毎に血圧測定、160/110mmHg以上で再開
- ✓ 2.0ml/h使用しても降圧目標に達しない場合、医師に報告。
医師の指示の上でさらに増量、症状によっては高次施設搬送

ニカルジピン降圧スケール(簡易版)

- 血圧 収縮期(SBP) 160mmHg以上で開始
- 降圧目標は159～140/109～90mmHg
- ニカルジピン原液をシリンジポンプで投与（メイン輸液の側管から）

- ✓ 開始量：0.5ml/h
 - ◆ 開始後30分間は5分おきに血圧測定
 - ◆ 投与後15分おきに増減につき評価
 - ◆ 降圧目標が維持できれば60分おきに変更
 - ◆ CTGを続行（分娩前の場合）
- ✓ SBP 160 mmHg以上のとき 0.5ml/h増量
- ✓ SBP 140 mmHg以下のとき 0.5ml/h減量、0になれば中止
- ✓ SBP 120 mmHg以下のとき 中止。
⇒中止後は30分毎に血圧測定、SBP 160mmHg以上で再開
- ✓ 2.0ml/h使用しても降圧目標に達しない場合、医師に報告。
医師の指示の上でさらに増量、症状によっては高次施設搬送

(2) 治療の戦略

α / β - ブロッカー (トランデート^R)

- 交感神経 α / β 受容体拮抗薬。
海外には静注薬もあり(子癇防止効果あり)
- 妊婦禁忌が初期から解除。糖代謝・レニン系への影響が少なく、高血圧合併妊娠の選択肢となる
- 胎児への影響が否定できない
(子宮内胎児発育遅延・新生児徐脈)
→使用時は胎児の頻回チェックと
新生児出生後モニター管理
- 投与量 内服: 150~450mg/日
- **ぜんそく合併妊婦には禁忌**



(2) 治療の戦略

ニトログリセリン (ミスロール[®])

- 一酸化窒素(NO)産生平滑筋弛緩薬
- 妊婦禁忌なし。主に緊急時に静注使用

- 投与方法

手術中の異常高血圧

0.5～5 μ g/kg/分

→ 0.1～0.2 μ g/kg/分ずつ増量

→ 1～2 μ g/kg/分にて維持

緊急子宮弛緩(臍帯脱出、早産帝切、遷延徐脈)

0.1mg静注=5倍希釈の1cc(効果により反復)

注: 適応外

- 胎児・新生児の管理が必要
(一般的にそのような状況でしか使用されません)



GL2017でのポイント

CQ309-2 妊娠高血圧腎症と診断されたら？

Answer

1. 原則として入院管理する。(B)
2. 血圧, 母体体重, 血液検査 (血算, アンチトロンビン活性, AST/LDH, 尿酸) 結果, 尿検査結果, 胎児発育, ならびに胎児 well-being を定期的に評価する。(B)
3. 上腹部痛 (違和感), 悪心・嘔吐, 頭痛, 眼華閃発を訴えたら, HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝, 子癇の前駆症状を疑う. (CQ313, CQ309-3 参照) (B)
4. 早発型 (32 週未満発症例) は低出生体重児収容が可能な施設と連携管理する。(B)
5. 重症高血圧では, 新生児および母体を含めた適切な周産期管理が可能な施設での管理を考慮する. (C)
6. 重症高血圧の場合には, 軽症域を目標として薬剤による降圧療法を開始する. (B)
7. 高血圧緊急症では, ただちに降圧療法を施行する. (B)



(2) 治療の戦略

妊娠を希望される妊婦、または妊娠された妊婦では

- 目標降圧レベル: 140/90mmHg未満
- ACE阻害薬、ARB内服中なら速やかに切り替える。
ただし初期に内服していたとしても催奇形性は気にしなくてよい。Ca拮抗薬はI.C.得られれば続行
- 第一選択薬
＞メチルドパ
- 単剤のみで降圧目標を達成できない場合
＞ニフェジピン(できればDI通り20週以降)
＞ラベタロール
＞ヒドララジン の追加
- 重症化の可能性があれば入院管理、腎症は入院
- 高血圧緊急症は点滴側管からニカルジピン原液

(2) 治療の戦略

それでもだめなら

緊急帝王切開 (時間が許せば分娩誘発)しかありません

しかし

主に**早発型の重症妊娠高血圧**で

胎児発育不全を伴う症例で

(例: 妊娠27週で500g、32週で1000gなど)

出すのか?

(でもこの大きさでは脳性麻痺の確率が高い...
HDPの早産は脳性麻痺の最大のリスク)

待つのか?

(母体の脳血管障害や腎不全も怖いし、何より
待っている間に胎児死亡になってしまっても元も子もない)

結局はそのぎりぎりのせめぎ合いです



『妊娠中の降圧療法』 授乳は？

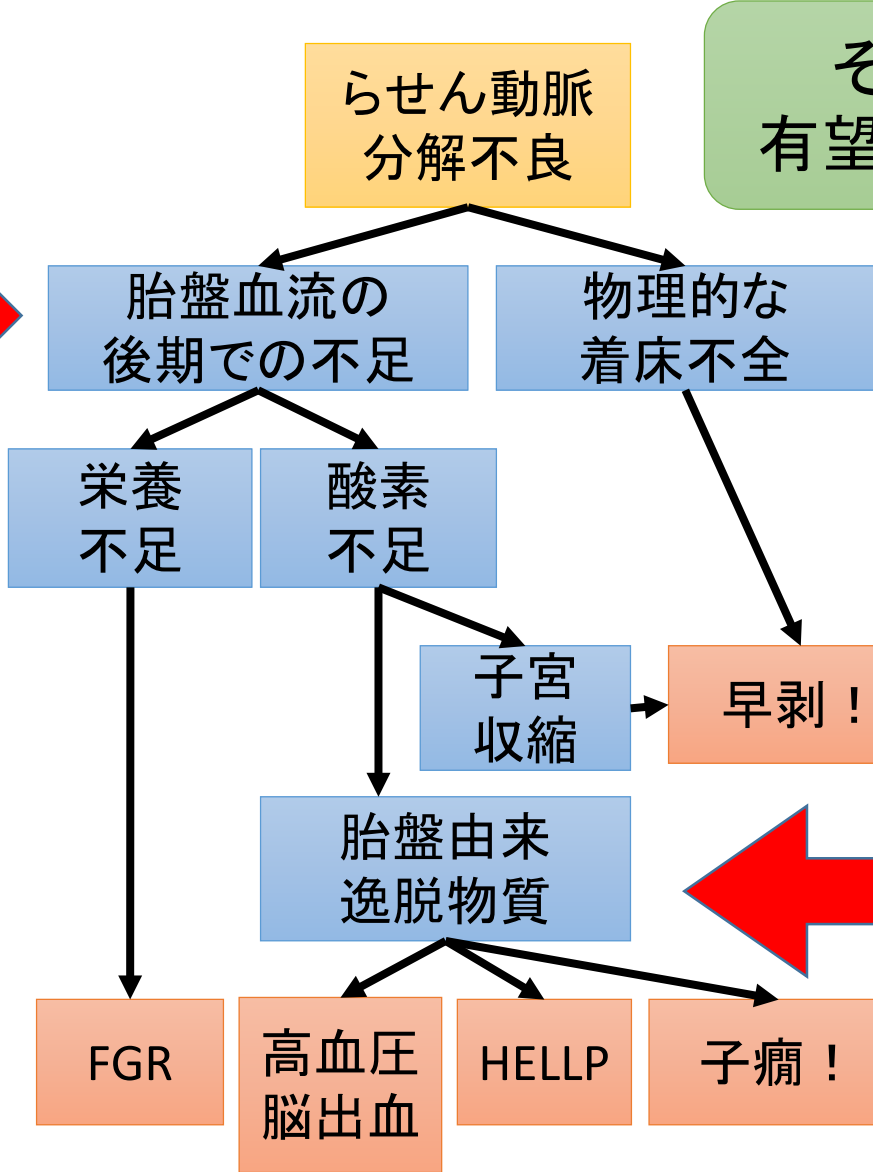
**高血圧治療ガイドライン2014で
初めて「使用可能な薬」が提示されました！**

授乳期の降圧薬選択については、JSH2009ではほとんど触れられていなかったが、今回は「授乳が可能と考えられる降圧薬」の一覧を提示した。具体的には、Ca拮抗薬のニフェジピン（商品名アダラート）、ニカルジピン（ペルジピン）、アムロジピン（ノルバスク、アムロジン）、ジルチアゼム（ヘルベッサ）、 $\alpha\beta$ 遮断薬のラベタロール（トランデート）、 β 遮断薬のプロプラノロール（インデラル）、中枢作動薬のメチルドパ（アルドメット）、血管拡張薬のヒドララジン（アプレゾリン）、ACE阻害薬のカプトプリル（カプトリル）、エナラプリル（レニベース）が挙げられた。

決定するのは妊婦さん自身です

HDPの予知にむけて

子宮動脈
血流波形



それでもいくつか
有望な方法があります

新規マーカー
(sFlt-1, PLGF,
Fetal DNA / RNA,
etc.)

HDPの予知にむけて

それでもいくつか
有望な方法はあります



Preterm preeclampsia occurred in 13 participants (1.6%) in the aspirin group, as compared with 35 (4.3%) in the placebo group (odds ratio in the aspirin group, 0.38; 95% confidence interval, 0.20 to 0.74; $P=0.004$). Results were materially

Gestational week

Development of maternal blood supply to placenta complete

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2017.06.28.

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Daniel L. R...
Neil O'Gorman, M...
Ranjit Ako...
Mandeep Sing...
Jacques C. Jani...
Kinnere...
Sveir...

論文の詳細は
日本妊娠高血圧学会HPへ
<http://www.jsshp.jp>

妊娠11～13週で

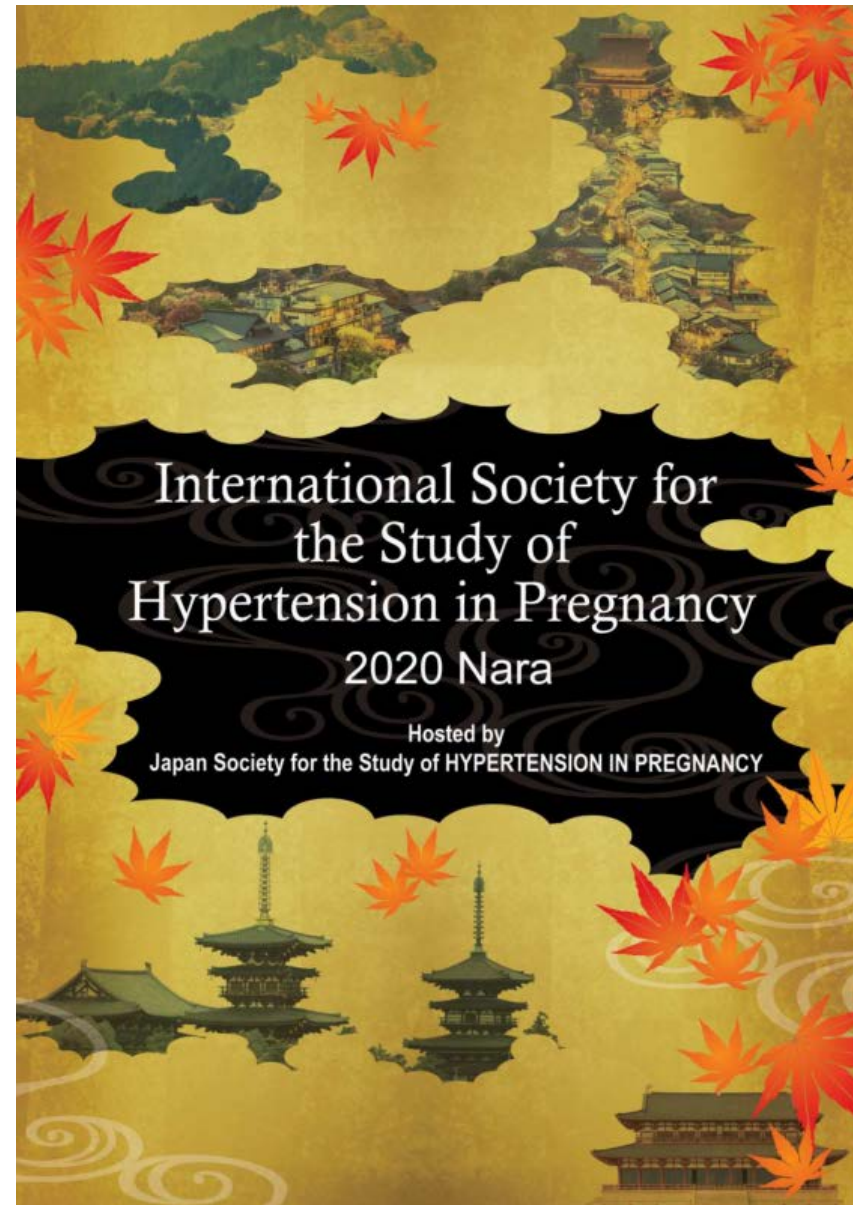
- PIGFとPAPP-A
- 子宮動脈ドップラー
- HDPハイリスク群に低用量アスピリン～36w

最後に宣伝です

2020年の世界妊娠高血圧学会 (ISSHP) が
10月14日～17日に
奈良市で開催されます！
ぜひご参加をお待ちしております！
(日本妊娠高血圧学会・主催)

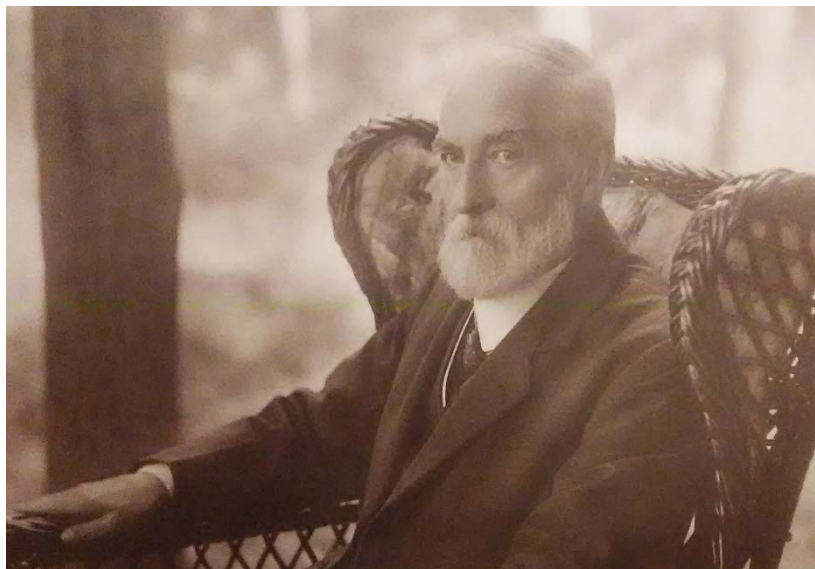


今年のISSHPは
アムステルダムで開催されます
日本宣伝のプレゼンテーションもあります！



謝辞

講演の機会を賜りました
学術集会長・八重樫伸生先生と
企画担当の先生方、
ご監修いただきました
齋藤 滋先生・渡辺員支先生に
心より御礼申し上げます。



聖バルナバ病院創設者
米国聖公会宣教医師
Henry Laning先生



日本人初の院長
助産師学院創設者
西崎省三先生